

On the characteristics and detectability of intracranial microembolic signals

Citation for published version (APA):

Mess, W. H. (2003). *On the characteristics and detectability of intracranial microembolic signals*. Universiteit Maastricht.

Document status and date:

Published: 01/01/2003

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary A stroke or cerebrovascular accident (CVA) is the third leading cause of death in most western countries and is responsible for a decrease of quality of life in a substantial number of human beings. Mostly, the culprit is a lack of sufficient blood supply to parts of the brain due to a pathological process in the arterial vessels. Roughly, two pathophysiological mechanisms can be identified. First, atherosclerosis can grow locally, typically in the carotid arteries in the neck, and gradually reduce the patency. A stenosis or even occlusion develops, and consequently, less blood will flow through that vessel to the brain.

Second, atherosclerosis can give rise to the formation of a thrombus, which can tear off and cause embolism distally. Besides these rather large emboli, so-called "microemboli" can emerge from an atherosclerotic plaque of e.g. the carotid artery. There is evidence that these microemboli are associated with an increased risk of cerebral infarction. Emboli appear in the Doppler audio signal as sudden and short lasting changes in amplitude. These are called high intensity transient signals (HITS) or "microembolic signals" (MES). This thesis focusses on the temporal and spatial properties of these MES as observed with transcranial Doppler (TCD) sonography in the middle cerebral artery (MCA).

Chapter 1

Introduction

First, an overview of the extracranial and transcranial blood vessels is given. Second, atherosclerosis and its relation to stroke are discussed. Atherosclerosis is regarded as a multifactorial disease, which starts early in life and comprises genetic, hemodynamic, environmental and infectious pathophysiological mechanisms. Typical preference sites of atherosclerotic plaque formation are arterial bifurcations. In terms of stroke, the branching off of the common carotid artery into the internal and external carotid artery is of paramount interest. If a plaque caused symptoms, it can be removed surgically or its thrombogenic effect treated with aspirine.

The surgical procedure ("carotid endarterectomy") can effectively be guarded by continuous non-invasive monitoring of the blood flow in the MCA by TCD. This technique is not only suited for measuring hemodynamic parameters, but also permits detection of microemboli because its passage is accompanied by an intensity increase in the Doppler audio signal, producing a characteristic sound. The microemboli can be either gaseous or particulate in nature. The former ones are regarded as relatively benign, the latter ones are potentially dangerous in terms of cerebral infarctions. During and after carotid endarterectomy microemboli detection can add significant information for patient care.

The main objectives of this thesis, as outlined in the introduction, are the evaluation of the interplay of microembolic signal appearance and their detectability, with special emphasis on the moving nature of microembolic signals.

Chapter 2

The second chapter discusses three commercially available automatic embolus detection systems, which are based on the analysis of signals from one sample volume. We compared these computer algorithms with four human observers. A total of 280 minutes of TCD signal from 10 patients with a carotid artery stenosis was analysed for the occurrence of MES. This resulted in a striking difference of the interobserver agreement between the manual approach, which was very high, and the automated approach, which was mediocre when compared with the human gold standard.

Chapter 3

A potential candidate for improvement of the automated approach is the so-called dual gate technique. Two sample volumes are placed sequentially in the MCA, which theoretically should result in time lag when a microembolus passes. An artefact on the other hand should appear simultaneously, thus allowing a high accuracy for a valid microembolus detection. In a preliminary study we found a remarkable variation of the time lag values and concluded that this variation depends on the acoustic properties of the embolus, the TCD settings, and the anatomy of the MCA. We, therefore, developed a computer simulation, that allowed to adjust all crucial TCD settings as well as the anatomy of the MCA. Chapter three focuses on the effect of different TCD settings and anatomical situations of the MCA, as observed with the computer model. It could be shown that a proper consideration of the anatomy of the MCA is crucial for a successful dual gate approach. If the gate separation is as large as 10 mm, the curved course in space and the variation of the MCA mainstem length are likely to contribute to a marked variation of the time lag values, which renders the dual gate technique questionable as a trustworthy instrument for an automated emboli detection system. However, when applying a smaller gate separation (4 mm), this variation could be limited substantially.

Chapter 4

In the fourth chapter a newly developed algorithm is presented, based on the dual gate technique and the pseudo Wigner power distribution. The latter was chosen, because of its superiority compared to the Fourier transformation in terms of a high resolution in both the temporal and the frequency domain. We manually selected MES and artefact signals from 20 surgical procedures and tested the algorithm for its capability to correctly identify the signals. The accuracy of the algorithm nearly reached the level of the human interobserver agreement, however, only if the MES were present in both sample volumes (which was the case in approximately 75% of the signals). Additionally, electrocautery was insufficiently rejected as an artefact.

Chapter 5

The different signature of an MES in two serially placed sample volumes still proved to be a major shortcoming of automatic MES detection. Therefore, a radiofrequency (RF) based system for MES description was developed. Basically, a conventional Doppler system was modified, so that the

received RF signal, which contains all information from the Doppler probe before any further processing, was made externally available. This signal together with the internal clock of the Doppler machine and the emission trigger, which determines, when an ultrasound burst is sent off by the probe, were fed into an external computer. This RF based analysis system had a spatial resolution of about 2 mm and allowed for plotting the RF amplitude as a function of time and depth. The appearance of MES was rather consistent in terms of depth range and velocity variation. It could indeed be shown that the rather large sample volumes of conventional Doppler systems are responsible for the remarkable variability of MES appearance.

Chapter 6

Applying the RF based system, we observed in about 30% of the gaseous MES at specific depths a change of flow direction. Chapter six presents the study comparing these depths values with the information of the vessel anatomy as seen with transcranial color coded duplex sonography. On the day before open heart surgery, we documented in five patients the depth of the bifurcation of the internal carotid artery into the middle cerebral artery and the anterior cerebral artery as well as any visible branches of the MCA mainstem. During surgery MES were sampled and the depth values of a flow direction change of the MES were estimated and compared to the individual anatomy as seen with transcranial color coded duplex sonography. It could be shown, that the depth values of both methods agreed with an accuracy of 2 mm, demonstrating, that the RF based system is capable of tracing MES with a high spatial resolution.

Chapter 7

Epilogue

Chapter seven discusses the coherence of the results of all studies. Additionally, the perspective of recent developments in the field of automatic microemboli detection is discussed in general. First, different approaches based on a single sample volume in terms of signal analysis have been proposed, comprising a frequency filtering technique and a sophisticated "rule-based expert system", which incorporates neural network aspects. Second, modifications of the dual-gate approach have been presented, including a combination with the wavelet technique and the application of a so-called arbitrary sample volume, which intentionally is placed outside a blood vessel and provides a reference background signal. Also, a dual-frequency technique has been introduced, making use of the specific backscatter properties of a microembolus with regard to the incident ultrasound frequency.

Finally, possible future perspectives are outlined. The so-called "human gold standard" for microembolus detection can be questioned, especially for low intensity signals. Possibly, the radiofrequency technique will be able to undoubtedly show the moving nature of a microembolus, which will distinguish it from any other signal. It is obvious, that an automatic microembolus detection system should be tuned for specific sources of embolic material and that the performance of a given system should be tested independently. Besides the meanwhile proven use

of microembolus detection in conjunction with carotid endarterectomy, the identification of potentially hazardous carotid artery plaques will be a challenging field of research in the future.

Chapter 8

Appendix

In the appendix basic aspects of Doppler systems are explained. First, the principles of a continuous wave Doppler systems are outlined, followed by a general description of pulsed wave and transcranial Doppler systems. Special emphasis is paid to the spatial properties of the sample volume.

Conclusion

To conclude, the work presented in this thesis reflects the complexity of MES description and hence detection. The interplay of the original ultrasound signal and its processing in a conventional Doppler system will lead to erroneous assumptions on MES characteristics. This process also hampers the dual gate technique, that aims at the moving nature of MES. However, if the radiofrequency signal directly is analyzed, the true MES signature becomes visible, revealing a surprisingly consistent pattern and clearly depicting the change of the intensity increase in time and place.

Samenvatting Een beroerte of cerebro-vasculair accident (CVA) is de op twee na meest belangrijke oorzaak voor overlijden in de meeste westerse landen. Daarnaast verlaagt een CVA de kwaliteit van het leven. In de meeste gevallen kan een tekort aan bloed in delen van de hersenen op basis van pathologische veranderingen in de arteriën als boosdoener geïdentificeerd worden. In grote lijnen betreft het hierbij twee pathologische processen. Ten eerste kan atherosclerose, oftewel aderverkalking, lokaal groeien en geleidelijk aan de bloeddoorstroming belemmeren. Een typische locatie van deze z.g. plaque is de halsslagader (arteria carotis). Als gevolg hiervan ontstaat een vernauwing (stenose) of zelfs een volledige afsluiting (occlusie), waardoor er minder bloed naar de hersenen kan stromen. Ten tweede kan atherosclerose aanleiding geven tot het ontstaan van een thrombus, die losgerukt kan worden en verder in het vaatbed tot een occlusie in een bloedvat met een kleinere diameter kan leiden. Dit fenomeen heet embolisatie. Naast deze relatief grote embolieën komen ook z.g. "microembolieën" voor. Er zijn aanwijzingen dat deze microembolieën geassocieerd zijn met een verhoogd risico op een CVA. De microembolieën wekken in het Doppler audio signaal een plotselinge en kortdurende amplitudeverhoging op. Deze worden "high intensity transient signals" oftewel "microembolic signals" (MES) genoemd. Dit proefschrift behandelt de temporele en spatiële eigenschappen van deze MES, zoals die met de transcраниële Doppler-sonografie (TCD) in de arteria cerebri media, een belangrijke slagader in de hersenen, worden waargenomen.

Hoofdstuk 1

Introductie

Er wordt eerst een overzicht van de extra- en transcраниële bloedvaten gegeven. Daarna wordt atherosclerose, en in het bijzonder de relatie met CVA, besproken. Atherosclerose wordt beschouwd als een al op jonge leeftijd beginnende multifactoriële aandoening. De pathofysiologie omvat genetische, haemodynamische, infectieuze en ook milieu aspecten. De splitsingen, oftewel bifurcaties, van arteriën zijn voorkeur locaties voor het ontstaan van atherosclerose. In het geval van CVA speelt de carotis bifurcatie, d.w.z. de splitsing van de arteria carotis communis in de a.carotis interna en externa ongeveer t.h.v. het midden van de hals, een cruciale rol. Indien een plaque symptomen veroorzaakt, dan kan die of chirurgisch verwijderd worden of het z.g. thrombotische potentiaal ervan, d.w.z. de neiging om een thrombus en mogelijk embolieën te vormen, worden behandeld met b.v. aspirine.

Continue en noninvasief monitoring d.m.v. TCD maakt een goede bewaking van de cerebrale bloedvoorziening tijdens de operatie (carotis desobstructie) mogelijk. Deze techniek leent zich niet alleen om de haemodynamische veranderingen b.v. bij het afklemmen van de arteria carotis te meten, maar men kan er ook microembolieën mee detecteren, omdat de intensiteitsverhoging in het Doppler audio signaal gepaard gaat met een karakteristiek geluid. De microembolieën bestaan voornamelijk uit lucht of uit vast materiaal. De lucht microembolieën worden als relatief ongevaarlijk beschouwd, de vaste microembolieën daarentegen kunnen cerebrale infarcten veroorzaken.

Tijdens, maar ook na een carotis desobstructie kan het detecteren van microembolieën belangrijke informatie voor de behandeling van de patient leveren.

De voornaamste doelstelling van dit proefschrift is te onderzoeken hoe de detecteerbaarheid van microembolieën afhangt van de meettechniek en het bewegingsgedrag van de embolieën.

Hoofdstuk 2

In het tweede hoofdstuk worden drie commercieel verkrijgbare automatische embolus detectie systemen besproken. Deze zijn allemaal gebaseerd op de analyse van signalen afkomstig uit één sample volume. Wij hebben de drie computer algoritmen vergeleken met vier menselijke observers. In totaal 280 minuten TCD signaal van 10 patienten met een vernauwing van de arteria carotis interna werden geanalyseerd m.b.t. het vóórkomen van MES. De overeenstemming tussen de menselijke observers onderlijk was zeer hoog. De overeenstemming tussen de automatische systemen en de z.g. menselijke gouden standaard was daarentegen middelmatig.

Hoofdstuk 3

Een mogelijke kandidaat voor verbetering van de automatische MES detectie is de z.g. "dual-gate techniek". Twee sample volumes worden achter elkaar in de arteria cerebri media geplaatst. Dit resulteert theoretisch in een tijdsverschil indien een microembolus eerst het proximale en vervolgens het distale sample volume passeert. Een artefact daarentegen zou tegelijkertijd in beide sample volumes moeten worden waargenomen. Dit principe zou met een hoge nauwkeurigheid een valide microembolus detectie mogelijk moeten maken. In een eerste studie vonden wij een zeer opvallende variatie van de tijdsverschillen. Wij concludeerden dat deze variatie afhankelijk is van de acoustische eigenschappen van de embolus, de instellingen van de TCD apparatuur en de anatomie van de arteria cerebri media.

Wij ontwikkelden daarom een computer simulatie model. Daarmee was het mogelijk alle belangrijke TCD instellingen maar ook zeer uiteenlopende anatomische variaties van de arteria cerebri media aan te passen. In dit hoofdstuk worden de effecten van verschillende TCD instellingen en anatomische situaties van de arteria cerebri media op MES beschreven zoals die met het computer model voorspeld werden. Wij zagen dat het rekening houden met de anatomie van de arteria cerebri media inderdaad cruciaal is voor het succesvol toepassen van de dual-gate techniek. Indien de sample volumes 10 mm uit elkaar liggen, zullen het bochtig verloop van de arteria cerebri media in de ruimte en de variatie in de lengte tot een substantiële variatie van de tijdsverschillen leiden. Dit zet vraagtekens bij de dual-gate techniek als een betrouwbaar instrument voor de automatische detectie van microembolieën. Door de sample volumes dichter bij elkaar te plaatsen (4 mm afstand) kon de variatie echter in belangrijke mate beperkt worden.

Hoofdstuk 4

In dit hoofdstuk wordt een nieuw algoritme gepresenteerd, waarvan de ontwikkeling gebaseerd is op de dual-gate techniek en de pseudo Wigner power distribution. Deze werd gekozen vanwege

de betere temporele en spatiale resolutie vergeleken met de gebruikelijke Fourier transformatie. Er werden in eerste instantie MES and artefacten afkomstig van 20 chirurgische ingrepen geselecteerd. Vervolgens werd het vermogen van het algoritme getest om deze signalen correct te identificeren. De nauwkeurigheid van het algoritme bereikte nagenoeg het niveau van de menselijke observers, echter alleen indien de MES in beide sample volumes aanwijsbaar was. Dit was in ca. 25% van de MES niet het geval. Daarnaast bleek dat diatermie artefacten introduceerde, die niet altijd als zodanig herkend werden.

Hoofdstuk 5

De verschillende verschijningsvormen van een MES in twee achter elkaar geplaatste sample volumes bleken een belangrijk probleem van automatische MES detectie systemen op basis van de dual-gate techniek te zijn. Er werd daarom een systeem voor de beschrijving van MES ontwikkeld dat op de directe analyse van het radiofrequente signaal (RF signaal) van de TCD gebaseerd is. Een conventioneel gepulst Doppler systeem werd dusdanig gemodificeerd dat het RF signaal, dat alle oorspronkelijke informatie van de Doppler transducer bevat, extern beschikbaar kwam. Dit signaal werd samen met de interne clock van het Doppler toestel en de z.g. emission trigger in een externe computer gesampled. De emission trigger geeft daarbij aan wanneer een ultrageluidspuls de transducer verlaat. De amplitudo van het ontvangen RF signaal werd als functie van de tijd en de diepte grafisch getoond. Dit RF gebaseerde analyse systeem had een spatiale resolutie van ca. 2 mm. Het verschijnen van MES was vrij consistent met betrekking tot de diepte en de variatie van de snelheid. Wij concludeerden dat de grote variabiliteit van de MES, zoals gezien met conventionele Doppler systemen, een artefact is en vooral berust op de zeer grote sample volumes.

Hoofdstuk 6

De resultaten van de RF analyse lieten zien, dat ca. 30% van de lucht MES op bepaalde dieptes een verandering in richting ten opzichte van de ultrageluidstransducent toonden. Wij vergeleken vervolgens deze dieptes met de anatomie van de grote intracraniale bloedvaten, zoals d.m.v. transcraniale kleur gecodeerde duplex sonografie kan worden vastgesteld. Eén dag voordat er een chirurgische ingreep aan het open hart plaats vond, werd bij vijf patiënten de diepte van de intracraniale afsplitsing van de arteria cerebri anterior uit de carotis interna gedocumenteerd, alsmede de diepte van afsplitsingen van bloedvaten uit de arteria cerebri media, voor zover zichtbaar. Op basis van de anatomie kan ter plaatse een verandering van stroomrichting ten opzichte van de ultrageluidstransducent verwacht worden. Tijdens de operatie werden de MES geregistreerd en vervolgens de diepte van een eventuele verandering van de stroomrichting vergeleken met de diepte van intracraniale vaatafsplitsingen. Wij konden aantonen dat de dieptes van beide methoden met een hoge nauwkeurigheid van 2 mm overeenstemden. Dit demonstreert dat het RF gebaseerde systeem in staat is MES met een hoge spatiale resolutie te traceren.

Hoofdstuk 7

Epiloog

De resultaten van alle studies van dit proefschrift worden hier samenhangend besproken. Daarnaast worden de actuele ontwikkelingen op het gebied van automatische microembolie detectie aan de orde gesteld.

Er zijn verschillende manieren van signaal analyse uitgaande van één sample volume voorgesteld, onder andere een frequentie filter techniek en een complex "rule-based expert system"; dat aspecten van neuronale netwerken bevat. Daarnaast zijn modificaties van de dual-gate techniek gepresenteerd, onder andere in combinatie met de wavelet techniek en het z.g. "arbitraire sample volume". Dit sample volume wordt als referentie met opzet buiten het bloedvat geplaatst. Ook is er inmiddels een techniek, die op de analyse van twee geluids-frequenties gebaseerd is. Deze aanpak maakt gebruik van het feit dat een microembolus specifieke ultrageluidseigenschappen ten opzichte van de geluids-frequentie heeft.

Tenslotte worden mogelijke toekomstige ontwikkelingen geschetst. Er kunnen vraagtekens geplaatst worden bij de z.g. "menselijke gouden standaard"; vooral voor signalen met lage intensiteit. Met de RF techniek is het mogelijk de beweging van de microembolus eenduidig aan te tonen. Deze eigenschap onderscheidt de MES van alle overige signalen. Het is duidelijk dat automatische systemen voor microembolie detectie afgestemd moeten worden op specifieke bronnen van microembolieën. De prestaties van deze systemen moeten getest worden door onafhankelijke onderzoekers. Klinisch is gebleken dat het detecteren van microembolieën zinvol is. De identificatie van potentieel gevaarlijke plaques in de arteria carotis interna d.m.v. emboliedetectie is een belangrijke uitdaging voor de toekomst.

Hoofdstuk 8

Appendix

In de appendix worden basale aspecten van Doppler systemen uitgelegd. Eerst worden de principes van continuous wave Doppler systemen beschreven, daarna volgt een algemene beschrijving van gepulste en transcraniële Doppler systemen. Er wordt vooral ingegaan op de spatiële eigenschappen van het sample volume (meetvolume).

Conclusie

Resumerend spiegelt dit proefschrift de complexiteit van de MES beschrijving en dus ook detectie weer. Het samenspel van het oorspronkelijk ultrageluidssignaal en de verdere signaalverwerking zal in conventionele Doppler systemen tot foute veronderstellingen m.b.t. de MES eigenschappen leiden. Dit fenomeen belemmert ook de dual-gate techniek, die zich richt op de aan MES inherente beweging. Indien echter het RF signaal zelf geanalyseerd wordt, kan de werkelijke verschijningsvorm van de microembolus zichtbaar worden gemaakt. Dit resulteert in een verrassend consistent patroon, waarbij de veranderingen in intensiteit in plaats en tijd duidelijk aangegeven kunnen worden.

Zusammenfassung Schlaganfälle sind die dritthäufigste Todesursache in den meisten westlichen Ländern und verantwortlich für eine Einschränkung der Lebensqualität vieler Patienten. Eine unzureichende zerebrale Blutzufuhr aufgrund krankhafter Veränderungen der Arterien spielt ursächlich die grösste Rolle. Im wesentlichen können zwei pathophysiologische Mechanismen unterschieden werden. Einerseits kann Atherosklerose lokal in der Halsschlagader (Arteria carotis) zu einer zunehmenden Verengung des Lumens führen. Dadurch entsteht eine Stenose oder sogar ein Verschluss, was zur Folge hat, dass weniger Blut durch dieses Gefäss zum Gehirn fliessen kann. Andererseits kann Atherosklerose zur Bildung eines Thrombus führen, der sich lösen und so eine Embolie im distalen Gefässbett verursachen kann. Ausser diesen relativ grossen Emboli können auch sogenannte Mikroemboli auf der Basis eines Plaques in der Arteria carotis entstehen. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass diese Mikroemboli ein erhöhtes Schlaganfallrisiko anzeigen. Im Doppleraudiosignal werden Mikroemboli als plötzlich auftretende Amplitudenveränderungen von kurzer Dauer wahrgenommen. Diese werden "high intensity transient signals (HITS)" oder auch "microembolic signals (MES)" genannt. Diese Promotion richtet sich auf die Analyse von Mikroemboli, die mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie (TCD) in der Arteria cerebri media (ACM) beobachtet werden können. Dabei werden die Eigenschaften dieser Signale sowohl in der zeitlichen als auch in der räumlichen Dimension besprochen.

Kapitel 1

Einleitung

Zunächst werden die wichtigsten extra- und intrakraniellen Blutgefässe beschrieben, danach werden die Atherosklerose und ihre Beziehung zum Schlaganfall besprochen. Atherosklerose ist eine multifaktorielle Erkrankung, die bereits in jungem Alter beginnt und unter anderem auf genetischen, hämodynamischen und infektiösen Mechanismen beruht. Daneben können Umwelteinflüsse ebenfalls eine Rolle spielen. Sogenannte atherosklerotische Plaques sind bevorzugt an Gabelungen von Gefässen lokalisiert, auf Schlaganfälle bezogen, ist hierbei die Aufzweigung der Arteria carotis communis in die Arteria carotis interna und Arteria carotis externa von grossem Interesse. Wenn ein solcher Plaque klinische Symptome verursacht hat, dann kann dieser chirurgisch entfernt werden oder aber das thrombogene Potential, also auch die Fähigkeit, Emboli zu generieren, kann mit Aspirin oder anderen Thrombozytenaggregationshemmern behandelt werden.

Ein Monitoring des Blutflusses in der ACM kann während dieses chirurgischen Eingriffes ("Karotisarteriektomie") kontinuierlich und nicht invasiv mittels TCD erfolgen. Diese Technik eignet sich aber nicht nur für die Messung der hämodynamischen Parameter, sondern gestattet auch die Wahrnehmung von Mikroemboli, da diese eine charakteristische Intensitätserhöhung im hörbaren Dopplersignal verursachen, welche wiederum von einem typischen Klang begleitet wird. Mikroemboli können gasförmiger Natur sein oder aber aus festem Material bestehen, unter anderem kleinen Thrombi. Gasförmige Mikroemboli werden im allgemeinen als relativ harmlos angesehen, wohingegen die zweite Gruppe von Mikroemboli auf eine potentielle Gefahr im

Hinblick auf zerebrale Infarkte weisen kann. So kann das Auftreten von Mikroemboli während und nach Karotisendarterektomie wichtige Informationen und Entscheidungshilfen für die optimale Behandlung des Patienten liefern, da diese Mikroemboli sehr wahrscheinlich aus festem Material bestehen.

Die Hauptfragestellung dieser Promotion ist die Evaluation des Zusammenhanges zwischen der Detektierbarkeit eines Mikroembolus, also der Möglichkeit, ihn vom übrigen Dopplersignal unterscheiden zu können, und der angewendeten Messtechnik einerseits sowie andererseits des Bewegungsverhaltens des Mikroembolus selbst.

Kapitel 2

Im zweiten Kapitel werden drei automatische Embolusdetektionssysteme besprochen, die auf kommerzieller Basis zur Verfügung stehen und auf der Signalanalyse aus einem Messvolumen beruhen. Wir verglichen diese Computeralgorithmen mit vier menschlichen Beobachtern, wobei deren Urteil als sogenannter "Goldstandard" angesehen wird. Insgesamt 280 Minuten TCD Signal von zehn Patienten, die eine Stenose der Halsschlagader hatten, wurden im Hinblick auf das Auftreten von MES analysiert. Dies resultierte in einem auffallenden Unterschied der sogenannten Interobserver Übereinstimmung: Diese erreichte sehr hohe Werte für die menschlichen Beobachter, wohingegen die Übereinstimmung zwischen den automatischen Systemen und dem Goldstandard im besten Falle mittelmässig war.

Kapitel 3

Eine Verbesserung der automatischen Analyse könnte möglicherweise durch die Anwendung der sogenannten "dual-gate" Technik erreicht werden. Hierbei werden zwei Messvolumina hintereinander in der ACM plziert, was theoretisch in einer Zeitdifferenz resultiert, wenn ein Mikroembolus die Messvolumina passiert, ein Artefakt hingegen müsste gleichzeitig wahrgenommen werden. Diese Methode bietet also theoretisch die Möglichkeit einer genauen und validen Mikroembolusdetektion. In einer ersten Untersuchung fanden wir jedoch eine bemerkenswerte Variabilität der Zeitdifferenzen und folgerten daraus, dass diese Variabilität abhängig ist von den akustischen Eigenschaften des Embolus, den Einstellungen des TCD Gerätes und der Anatomie der ACM.

Wir entwickelten daher ein Computermodell, das uns erlaubte, sowohl alle wesentlichen TCD Einstellungen als auch verschiedene anatomische Situationen der ACM zu simulieren. In Kapitel drei werden die Effekte der verschiedener TCD Parameter als auch Gefässanatomien auf Mikroembolisignale beschrieben. Es konnte gezeigt werden, dass eine sorgfältige Berücksichtigung der anatomischen Gegebenheiten von essentieller Bedeutung für eine sinnvolle Anwendung der dual-gate Technik ist. Wenn der Abstand zwischen den beiden Messvolumina 10 mm beträgt, dann werden der kurvige Verlauf und die interindividuelle Variabilität der ACM Anatomie wesentlich zu unverhersehbaren Werten für die Zeitdifferenzmessung führen, wodurch die dual-gate Technik fragwürdig wird als zuverlässiges Instrument für die automatische Embolidetektion. Wir konnten

jedoch zeigen, dass die Variabilität der Zeitdifferenzen deutlich reduziert werden kann, wenn der Abstand zwischen den Messvolumina auf 4 mm reduziert wird und darüberhinaus die Messvolumeneigenschaften angepasst werden.

Kapitel 4

Wir entwickelten daraufhin einen neuen Algorithmus, der zum einen auf der dual-gate Technik basiert und zum anderen auf der sogenannten "Pseudo Wigner Power Distribution", die aufgrund der relativ besseren zeitlichen und räumlichen Auflösung verglichen mit der Fourier Transformation zur Anwendung kam. Es wurden zunächst manuell kurze TCD Segmente ausgewählt, die während 20 chirurgischer Eingriffe aufgenommen worden waren und entweder MES oder Artefakte beinhalteten. Im Anschluss daran untersuchten wir, inwiefern der neue Algorithmus in der Lage war, die Signale korrekt zu identifizieren. Es zeigte sich, dass der Anteil der richtig beurteilten Signale nahezu auf dem Niveau des menschlichen Goldstandard war, jedoch nur, wenn das MES in beiden Messvolumina vorlag, was nur in ca. 75% der Signale der Fall war. Darüberhinaus sahen wir, dass Elektrodiathermie als elektrische Störquelle nur in ungenügender Weise als Artefakt erkannt wurde.

Kapitel 5

Die Tatsache, dass ein Mikroembolus in zwei nacheinander angeordneten Messvolumina unterschiedlich wahrgenommen wird, stellt den grössten Mangel der automatischen Embolidetektion auf Basis der dual-gate Technik dar. Wir haben darum ein System für die Detektion von MES auf der Grundlage des sogenannten Radiofrequenzsignal (RF-signal) entwickelt. Dafür wurde ein konventionelles Dopplersystem dahingehend modifiziert, dass das von der Ultraschallsonde empfangene RF-signal, das alle ursprüngliche Information vor etwaiger Signalbearbeitung beinhaltet, für eine externe Datenverarbeitung zur Verfügung stand. Dieses RF-signal wurde einem externen Computer zugeführt, wie auch das Signal der internen Uhr des Dopplergerätes und der sogenannte Emissionstrigger, der bestimmt, wann ein Ultraschallpuls die Sonde verlässt. Dieses auf der Basis der RF-signale basierte System erreichte eine räumliche Auflösung von ca. 2 mm, die Amplitude des RF-signals wurde als Funktion von Zeit und Tiefe, d.h. Entfernung von der Ultraschallsonde, farbkodiert wiedergegeben. Die Variabilität der MES war erstaunlich gering, so sahen wir einen auffallend gleichbleibenden Tiefebereich, in dem die MES vorkamen, die mit konventionellen Systemen wahrgenommen Veränderungen der Geschwindigkeit konnten nicht bestätigt werden. Wir zogen hieraus den Schluss, dass die relativ grossen Messvolumina konventioneller Dopplersysteme verantwortlich sind für die erhebliche Variabilität der Erscheinungsvorm von MES, welche somit ein messtechnisch bedingter Artefakt ist.

Kapitel 6

Bei etwa 30% der gasförmigen MES konnte bei der Anwendung der RF-signal Analyse eine Änderung der Flussrichtung im Verhältnis zur Ultraschallsonde festgestellt werden, wobei diese Umkehr nur in wenigen und stets gleichbleibenden Tiefen auftrat. In diesem Kapitel werden die

Ergebnisse einer Untersuchung vorgestellt, die die genannten Umkehrpunkte der MES mit der gefässanatomischen Situation verglich, wobei letztere mit der transkraniellen farbkodierten Duplexsonografie beurteilt wurde.

Wir dokumentierten die Lokalisation der Aufzweigung der Arteria carotis interna in die Arteria cerebri anterior und die ACM sowie etwaige sichtbare Seitenäste der ACM bei fünf Patienten präoperativ vor einer Operation am offenen Herzen. Diese Gefätsstrukturen zeichnen sich u.a. dadurch aus, dass es zumindest auf einer kurzen Strecke zu einer Veränderung der Blutflussrichtung kommt. Während der Operation wurden MES registriert, postoperativ wurde die Tiefe einer eventuellen Flussrichtungsumkehr der MES visuell bestimmt und mit der Gefässanatomie des Patienten auf der Basis der transkraniellen farbkodierten Duplexsonografie verglichen. Es konnte gezeigt werden, dass die Tiefe der Flussumkehr eines MES mit einer Genauigkeit von ca. 2 mm übereinstimmte mit der Lokalisation einer Gefässgabelung, die wiederum kompatibel ist mit einer Änderung der Strömungsrichtung. Diese Untersuchungsergebnisse demonstrierten, dass es unter Zuhilfenahme der RF-signal Analyse möglich ist, den Verlauf von MES mit einer sehr hohen räumlichen Auflösung zu verfolgen.

Kapitel 7

Epilog

In diesem Kapitel werden die Resultate aller Studien im Zusammenhang besprochen. Darüberhinaus wird die Bedeutung der jüngsten Entwicklungen auf dem Gebiet der automatischen Mikroembolidetektion auch im Hinblick auf Zukunftsperspektiven diskutiert. Während die Studien dieser Promotion durchgeführt wurden, sind mehrere signalanalytische Ansätze auf der Basis eines Messvolumens vorgeschlagen worden, u.a. eine Frequenzfiltertechnik und ein komplexes "rule-based expert system", das auch Aspekte neuronaler Netzwerke integriert. Daneben wurden Modifikationen der dual-gate Technik vorgestellt, wobei eine Kombination mit der Wavelet Analyse und die Anwendung eines sogenannten willkürlichen Messvolumens hervorzuheben sind. Bei der letztgenannten Technik wird ein Messvolumen absichtlich ausserhalb der grossen intrakraniellen Blutgefässe plaziert, so dass dessen Signal als Referenz dient. Ein weiteres System basiert auf der gleichzeitigen Anwendung zweier Frequenzen und macht sich damit die spezifischen Ultraschalleigenschaften des Mikroembolus im Hinblick auf die ausgesendeten Frequenzen zu Nutzen.

Schlussendlich werden in diesem Kapitel mögliche zukünftige Perspektiven umrissen. Der menschliche Goldstandard für die Detektion von Mikroemboli kann hinterfragt werden. Möglicherweise kann die RF-signal Analyse einen Beitrag zur unzweideutigen Identifikation eines Mikroembolus leisten, indem auch bei kleinen MES, d.h. solchen mit niedriger Amplitude, das Bewegungselement festgestellt wird, welches den Mikroembolus von allen anderen Signalen unterscheidet. Es ist offensichtlich, dass automatische Systeme für die Embolidetektion auf die jeweilige Quelle und somit die Art des embolischen Materials abgestimmt werden müssen und dass die Qualität der Systeme im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität durch eine unabhängige

Untersuchung beurteilt werden muss. Die Mikroembolidetektion während Karotisendarterektomie hat sich mittlerweile als klinische Methode etabliert, eine Herausforderung für die Zukunft dahingegen ist die Identifikation risikoreicher atherosklerotischer Plaques in der Arteria carotis.

Kapitel 8

Appendix

Die Grundlagen von Dopplersystemen werden in diesem Kapitel erläutert, wobei zunächst das Prinzip des kontinuierlichen Dopplers umrissen wird und danach eine allgemeine Beschreibung von gepulsten und intrakraniellen Dopplersystem folgt. Insbesondere wird dabei auf die räumlichen Eigenschaften des Messvolumens eingegangen.

Schlussfolgerung

Abschliessend kann gesagt werden, dass die hier vorgestellte Arbeit die Komplexität der Beschreibung von MES und damit inhärent auch der Detektion dieser Signale widerspiegelt. Die Interaktion zwischen dem ursprünglichen Ultraschallsignal und seiner weiteren Verarbeitung in konventionellen Dopplersystemen führt zwangsläufig zu falschen Annahmen im Hinblick auf die Eigenschaften von MES. Dadurch wird auch die erfolgreiche Anwendung der dual-gate Technik, deren Ziel es ist, durch den Einsatz zweier Messvolumina die Bewegung eines MES zu dokumentieren, behindert. Die Analyse des RF-signals dahingegen macht die tatsächliche Erscheinungsform des MES sichtbar, da die charakteristischen Intensitätsveränderungen in Zeit und Ort, welche ein überraschend gleichbleibendes Muster zeigten, durch diese Methode eindeutig messbar werden.